

| | |
|---------|--|
| 学位授与番号 | 甲第 1671 号 |
| 学位授与年月日 | 平成 17 年 3 月 22 日 |
| 氏 名 | 村 田 大 悟 |
| 学位論文題目 | A CRUCIAL ROLE OF URIDINE/CYTIDINE KINASE 2 IN ANTITUMOR ACTIVITY OF 3' -ETHYNYL NUCLEOSIDES (3' -エチニルヌクレオシドの抗腫瘍活性におけるウリジンシチジンキナーゼ 2 の重要な 役割) |
| 論文審査委員 | 主 査 教 授 佐 藤 博 副 査 教 授 宮 本 謙 一 教 授 吉 本 谷 博 |

内容の要旨及び審査の結果の要旨

エチニルヌクレオシド、1-(3-*G*-ethynyl- β -D-ribo-pentofuranosyl)cytosine (ECyd) と 1-(3-*G*-ethynyl- β -D-ribo-pentofuranosyl)uracil (EUrd)は、核酸代謝拮抗剤として *in vitro* および *in vivo*において優れた抗腫瘍活性を示し、ECyd は現在米国において臨床試験中である。本研究は、これらのエチニルヌクレオシドの効果増強と副作用の軽減に寄与する新たな誘導体開発に資することを目的として抗腫瘍作用に関与する細胞内代謝酵素の機能を解析し、薬剤感受性および耐性化との関連性を明らかにしたものであり、結果は以下のように要約される。

エチニルヌクレオシドはヌクレオシドトランスポーターを介して細胞内に輸送されると uridine/cytidine kinase (UCK)によってモノリン酸化され、最終代謝産物のトリリン酸体が腫瘍細胞の RNA polymerase を阻害する。ヒト UCK には UCK1 と UCK2 の二種類のアイソザイムが存在し、UCK2 は UCK1 よりも高い触媒効率を示す。従って、エチニルヌクレオシドのモノリン酸化には UCK2 が主に関与していると推察されてきたが、その証明はこれまで十分になされていなかった。そこで、エチニルヌクレオシド耐性細胞を樹立し、UCK の酵素活性、遺伝子およびタンパク質発現における変化を解析し、耐性化における UCK の関与について検討した。その結果、ヒト線維肉腫細胞 HT-1080 およびヒト胃がん細胞 NUGC-3 の EUrd 耐性細胞において、それぞれ UCK2 にエキソン 5 の欠損、および点突然変異 (R162W) が検出され、この R162W 変異型 UCK2 にはモノリン酸化活性が認められなかった。また、両耐性細胞とも UCK1 の発現低下あるいは変異が認められなかったことから、UCK2 のみが耐性化の標的となっていることが示された。さらに、HT-1080 の EUrd 耐性細胞に UCK2 発現ベクターを導入すると、エチニルヌクレオシドに対する感受性は親株と同じレベルまで回復した。

以上の結果から、エチニルヌクレオシドのモノリン酸化には UCK2 が機能し、耐性化における分子標的となることが証明された。UCK2 は感受性予測マーカーとして有用であるとともに、UCK2 に対して基質特異性の高い誘導体の開発が重要であることが示された。

本研究はエチニルヌクレオシドの作用機序の一端を解明すると共に、その耐性化機構を明らかにしたものであり、核酸系代謝拮抗剤の効果増強法の開発さらには新規抗がん剤の分子設計を行う上で重要な発見として学位に値すると評価された。